

Sledování účinnosti antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací síní v závislosti na věku

T. Hnátek, D. Zogala, L. Kameník, I. Kotík, I. Jeřábek, M. Zavoral

Kardiologické oddělení Interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, přednosta doc. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Souhrn: Perorální antikoagulační léčba dikumarolovými preparáty (warfarin sodný) je standardem u nemocných s fibrilací síní. Úspěšnost léčby závisí na mnoha faktorech, zejména u starších nemocných. Ve studii jsme hodnotili účinnost terapie u nemocných s fibrilací síní, hospitalizovaných na našem kardiologickém oddělení v letech 2004–2005, formou telefonického průzkumu (kdo léčbu řídí – praktik nebo internista, poslední 2 hodnoty INR, komplikace). Za účinné terapeutické rozmezí bylo považováno INR 2,0–3,5. Podíl trvale správně antikoagulovaných nemocných činí 47 % napříč celým věkovým spektrem, neplatí hypotéza o horší léčbě starších nemocných (48 % účinně antikoagulovaných pacientů mladších 75 let vs 46 % starších nemocných – práce však nezahrnuje ty nemocné, kterým z důvodů polymorbidity nebyl warfarin podán vůbec!). Není rozdílu, zda pacienty sleduje praktický lékař nebo ambulantní specialista (49 % účinně antikoagulovaných nemocných léčených praktickým lékařem vs 52 % pacientů internisty). Procento závažných komplikací je relativně nízké (3,4 %).

Klíčová slova: fibrilace síní – warfarin – antikoagulační léčba

Monitoring age-dependent effect of anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation

Summary: Oral anticoagulation treatment with dicumarol preparations (warfarin sodium) is the standard in patients with atrial fibrillation. The effect of treatment depends on many factors, especially in elderly patients. In the study, we assessed the effect of treatment in patients with atrial fibrillation hospitalized in our cardiology ward from 2004 to 2005, in the form of a telephone survey (who controlled the treatment – general practitioner or internist?, the last 2 INR results, complications). INR 2.0–3.5 is considered an efficient therapeutic range. The proportion of permanently correctly anticoagulated patients is approximately 47 % across the whole age range, the hypothesis of lower efficiency of treatment in elderly patients does not apply (48 % of efficiently anticoagulated patients younger than 75 years vs. 46 % of older patients – however, the study does not include polymorbid patients who could not take warfarin at all!) The fact whether a patient is monitored by a general practitioner or an outpatient specialist does not make any difference (49 % of anticoagulated patients monitored by a general practitioner vs. 52 % of patients monitored by an internist). The percentage of severe complications is relatively low (3.4 %).

Keywords: atrial fibrillation – warfarin – anticoagulation treatment

Úvod

Perorální antikoagulační léčba kumarinovými deriváty (nejčastěji warfarin sodný) – dále jen warfarin – je standardem u nemocných s fibrilací síní (první dokumentovaná, paroxysmální, perzistující, permanentní). Indikace k trvalé antikoagulační léčbě se řídí mírou rizika mozkového tromboembolizmu.

Za rizikové faktory se zejména považují: věk nad 75 let, hypertenze, diabetes mellitus, ICHS, srdeční selhání, chlopenní vada, anamnéza CMP atd. Existuje několik stratifikačních schémat, dle guidelines Evropské kardiologické společnosti z roku 2006 platí doporučení uvedená v tab. 1.

Úspěšnost léčby závisí na mnoha faktorech, např. u starších nemocných je poměrně obvyklé, že není indikován warfarin, protože se předpokládá snížená compliance pacientů k pravidelným kontrolám INR. Přitom však tito pacienti patří pro pravděpodobnost mozkového tromboembolizmu zpravidla do nejrizikovější skupiny a z antikoagulační léčby by profitovali.

Ani nasazení warfarinu u ostatních pacientů neznamená bezpečnou léčbu. Zejména nemocní, kteří mají v anamnéze IM a kterým byla při zahájení léčby warfarinem vysazena antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou (studie CHAMP, WARIS II), jsou

při nedostatečné antikoagulaci navíc ohroženi vyšším rizikem akutního koronárního syndromu. Warfarinizace je pak pro ně naopak vysloveně rizikovým krokem.

Práce zabývající se touto problematikou nebyly v poslední době v České republice publikovány, známy jsou rozsáhlé soubory zahraniční [1–3].

Cíl studie

1. Zjistit účinnost antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací síní propuštěných od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2005 z našeho kardiologického oddělení (nezařadili jsme nemocné s anam-

Tab. 1. Doporučení pro profylaxi embolizační příhody při fibrilaci síní dle Guidelines ACC/AHA/ESC 2006.

Riziková kategorie pacienta		Doporučená léčba
žádný rizikový faktor		kyselina acetylsalicylová
1 středně významný rizikový faktor		kyselina acetylsalicylová, nebo warfarin (INR 2–3)
jakýkoliv faktor vysokého rizika nebo > 1 středně významný rizikový faktor		warfarin (INR 2–3)
Méně významné rizikové faktory embolizační CMP (less validated or weaker risk factors)	Středně významné rizikové faktory embolizační CMP (moderate-risk factors)	Faktory vysoce rizikové pro rozvoj embolizační CMP (high-risk factors)
ženské pohlaví	věk 75 let a více	anamnéza CMP,
věk 65–74 let	hypertenze	TIA nebo embolizmu
ICHS	srdeční selhání	mitrální stenóza
tyreotoxikóza	EF LK 35 % nebo menší	chlopenní protéza
	diabetes mellitus	(metalická protéza vyžaduje vyšší hodnotu INR v závislosti na pozici)

Tab. 2. Základní charakteristiky celého souboru.

celkový počet pacientů	173	
věk pacientů (roky)	73,5 ± 7,8	
medián věku pacientů (roky)	74	
podíl žen	85	49 %
průměrná doba od dimise (měsíce)	15,3 ± 3,1	
medián doby od dimise (měsíce)	15	
úmrtí během sledování	24	14 %

Tab. 3. Hodnoty INR v souboru antikoagulovaných (104 pacientů).

obě hodnoty účinné	49	47 %
alespoň 1krát účinné INR	79	76 %
obě hodnoty neúčinné	14	13 %
obě hodnoty vysoké	1	1 %
1krát vysoké INR	13	12,5 %

nézou implantace metalické chlopenní náhrady, neboť tito nemocní jsou zpravidla a priori sledováni pečlivěji, a tento fakt by narušil homogenitu celého souboru).

- Porovnat účinnost antikoagulační léčby u skupiny mladších (< 75 let) a starších (75 let a více) nemocných.
- Zjistit, zda je rozdíl v úspěšnosti antikoagulační léčby u nemocných sledovaných praktickým lékařem oproti ambulantnímu specialistovi (internista, kardiolog).

Metodika

Zařadili jsme 203 konsekutivních pacientů, propuštěných z našeho oddělení s diagnózou fibrilace síní (první dokumentovaná, paroxysmální, perzistující, permanentní), kteří při dimisi zároveň užívali warfarin.

Během následujícího roku jsme nemocné popřípadě jejich ošetřující lékaře kontaktovali telefonicky za účelem získání aktuálních dat o léčbě. Nejdůležitějším parametrem byly poslední 2 hodnoty INR – léčebný interval

byl stanoven na INR 2,0–3,5 (hodnota 3,5 převzata ze studie CAFA), jako účinná antikoagulace je hodnocen stav, při němž poslední a předposlední kontrolovaná hodnota ležela v tomto intervalu. Průměrnou hodnotu INR celého souboru (podsuborů) jsme nestanovovali, protože někteří pacienti neznali své hodnoty INR s přesností na 1 desetinné místo a výsledný průměr by tak byl zkreslen.

Dodatečně bylo 30 nemocných vyřazeno vesměs pro nedostatek údajů, data zbylých 173 pacientů byla dále zpracována. Výsledky byly zhodnoceny statisticky za použití χ^2 testu a t-testu.

Výsledky

Výsledky jsou prezentovány na tab. 2 až 4 a na grafech 1–3.

Interval sledování INR byl u ambulantního specialisty $3,9 \pm 1,7$ týdne (medián 4 týdny), u praktického lékaře pak $4,1 \pm 1,4$ týdne (medián 4 týdny), $p = 0,32$ (NS).

Dále byly sledovány další faktory, které by mohly mít vliv na účinnost léčby, rovněž byla sledována další klinická data: četnost rehospitalizací – 48/149 (32 %), významných krvácení – 5 (3,3 %) a cévních mozkových příhod – 4krát ischemická, 1krát hemoragická.

Ve skupině pacientů, kteří utrpěli ischemickou CMP (4 pacienti), byla léčba 2 pacientům neindikovaně vysazena, 1 pacientka měla v době příhody účinné INR a u 1 pacientky nelze hladinu zpětně dohledat. Naopak 1 nemocná s hemoragickou CMP byla v době rozvoje této příhody léčena adekvátně s INR 3,03, hemoragická CMP byla léčena konzervativně s uspokojivým výsledným efektem, následně již nemocná warfarinizována nebyla. Z 5 pacientů se závažným krvácením byla hladina INR v momentě krvácení ve 3 případech vysoce elevována, u 2 nemocných bylo INR ve stanovených terapeutických mezích.

Poměrně vysoké procento zemřelých nemocných (14 %) ve sledovaném souboru je dáno vysokou polymorbiditou, z 24 pacientů zemřelo 5 ne-

mocných na malignitu, 9 na srdeční selhání, po 1 se vyskytla jako diagnóza úmrtí sepse, TBC, CMP (není jasné, zda hemoragická či ischemická), ileus a ruptura aneuryzmatu abdominální aorty, v 5 případech nebyla příčina úmrtí zjištěna, rovněž jsme nezískali informace, zda byli zemřelí pacienti účinně antikoagulováni.

Diskuse

Zdánlivě nízké procento účinně antikoagulovaných nemocných s fibrilací síní není v porovnání s daty z jiných zemí takovým překvapením. Publikované cizí práce jsou větší a účinnost perorální antikoagulační léčby je sledována složitějším způsobem (většinou procento času léčby, po které je nemocný účinně antikoagulován), výsledky tak nejsou zcela komparabilní, nicméně jsou vesměs srovnatelné.

Rozsáhlá studie provedená Jonesem [1] ve Velké Británii prokázala, že 1 měsíc po zavedení léčby činí podíl času, po který je nemocný účinně antikoagulován, 48 %, po 2 letech 70 %. Je třeba zdůraznit, že tito nemocní byli stran INR kontrolováni v průměru 23krát ročně (asi po 14 dnech), zatímco průměr v naší práci činil 1 kontrolu za 4 týdny.

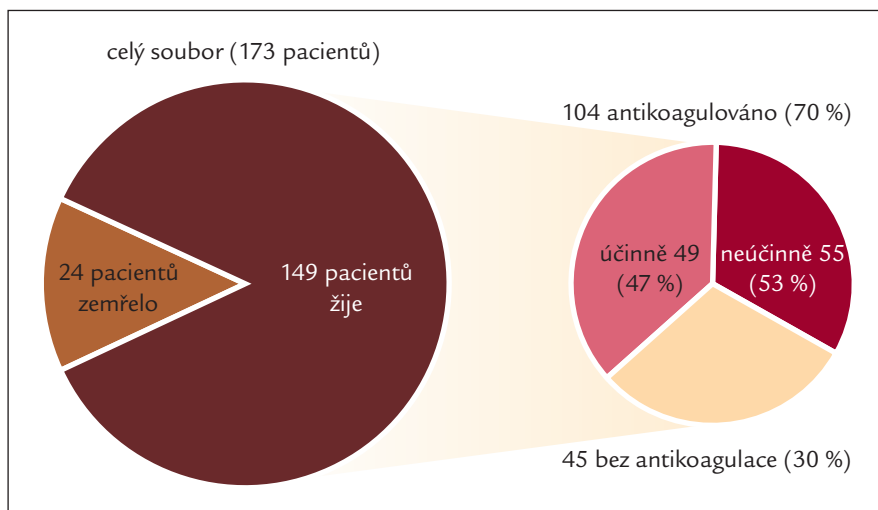
Ezekowitz [2] udává, že v USA je účinně antikoagulováno asi 50 % nemocných léčených perorálními antikoagulancii pro fibrilaci síní. Dále pozoruje zřetelný rozdíl ve frekvenci zahájení antikoagulační léčby u pacientů žijících ve městě oproti venkovským nemocným.

Rozsáhlá metaanalýza Reynoldse [3], která analyzovala práce publikované v MEDLINE mezi léty 1985–2002, udává, že nemocní jsou účinně antikoagulováni po 61 % času léčby, frekvence velkých krvácení dle této metaanalýzy strmě roste u pacientů s vysokým INR mimo terapeutické meze.

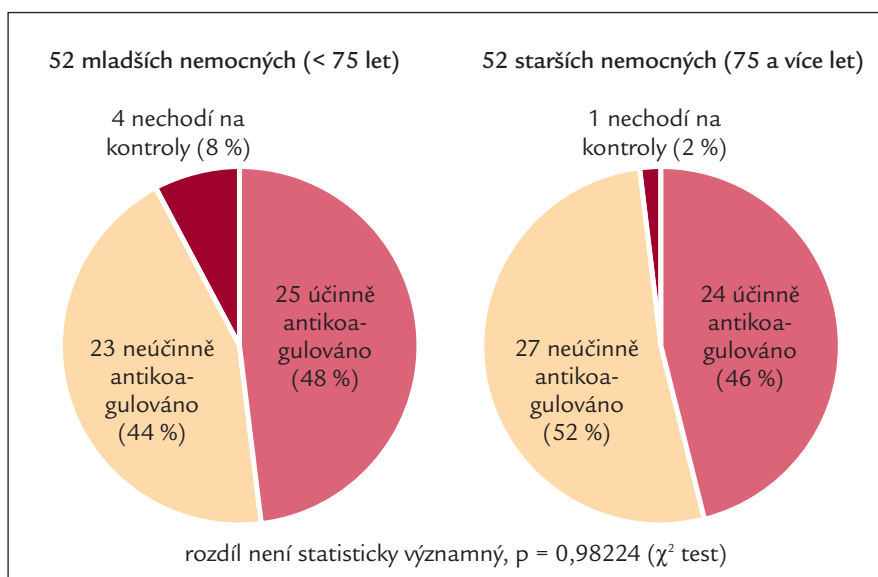
Přes všechny nevýhody zůstávají kumarinové deriváty zatím jediným perorálním antikoagulačním lékem. U nových zástupců přímých inhibitorů trombinu (rivaroxaban, dabigatran)

Tab. 4. Porovnání skupiny nově antikoagulovaných a již dříve antikoagulovaných pacientů ($p = 0,997$) – NS.

skupina pacientů	celkem	účinná léčba
již dříve antikoagulovaní	67	32 (48 %)
nově antikoagulovaní	37	17 (46 %)



Graf 1. Podíl trvale antikoagulovaných pacientů ve sledovaném souboru.



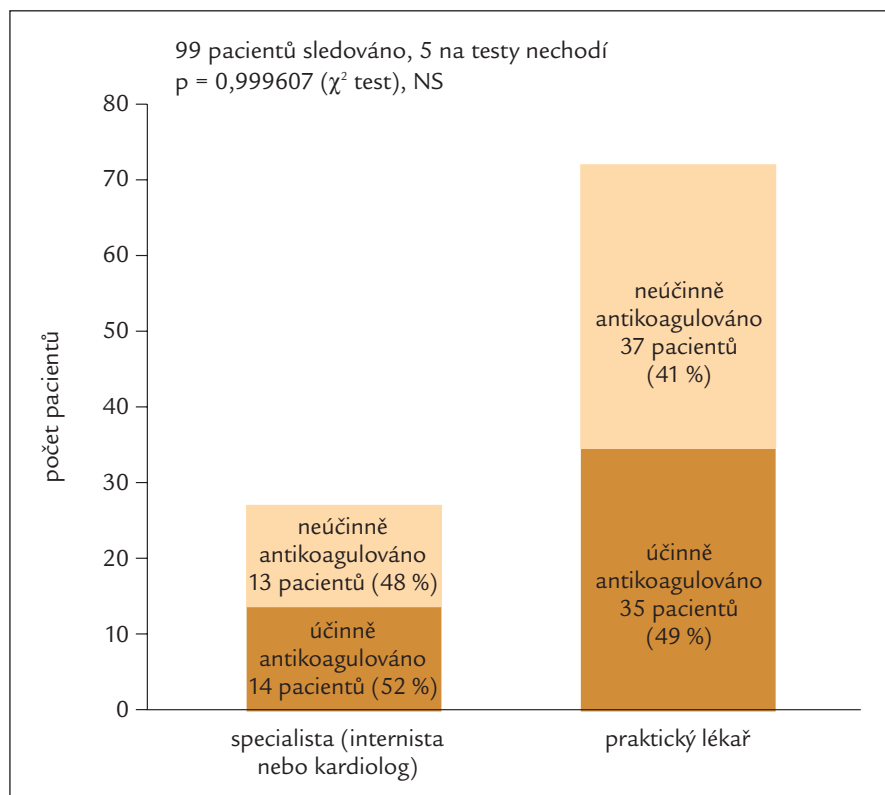
Graf 2. Porovnání skupiny mladších a starších nemocných.

se ověřuje jejich účinnost a výskyt nežádoucích účinků, ximelagatran však již byl stažen z výroby právě pro výskyt závažných nežádoucích účinků včetně úmrtí! V nejbližší době nebudou tyto preparáty výhodnější alternativou klasického warfarinu.

Nadále je nutno naše nemocné s fibrilací síní důkladně edukovat

a pravidelně jim kontrolovat INR ve spolupráci s jejich ošetřujícími lékaři v místě bydliště, užitečné by bylo zavedení tzv. antikoagulačních klinik po vzoru západní Evropy a USA, nicméně tento mechanismus zatím není k dispozici.

Naše nemocnice zavedla od roku 2007 ambulanci pro kontrolu INR



Graf 3. Porovnání výsledků specialista vs praktický lékař.

při oddělení centrálních laboratoří, kdy účinnost antikoagulační léčby warfarinem bude kontrolovat lékař hematolog, uvidíme, zda toto řešení pomůže situaci zlepšit.

Závěr

Podíl trvale správně antikoagulovaných nemocných činí asi 47 % napříč celým věkovým spektrem, neplatí hypotéza o horší léčbě u starších nemocných (práce však nezahrnuje ty nemocné, kterým z důvodů polymorbidity nebyl warfarin podán vůbec!).

Není rozdílu, zda nemocné sleduje praktický lékař, nebo ambulantní specialista.

Není rozdílu v účinnosti antikoagulační léčby u nemocných, kterým byl warfarin nasazen nově oproti pacientům, kteří ho již užívali dříve.

Procento závažných komplikací je relativně nízké.

Literatura

1. Jones M, McEvan P, Morgan C et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and out-

come of treatment with warfarin in patients non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005; 91: 472–477.

2. Ezekowitz M, Falk R. The Increasing Need for Anticoagulant Therapy to Prevent Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79: 904–913.

3. Reynolds M, Fahrbach K, Hauch O et al. Warfarin Anticoagulation and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest* 2004; 126: 1938–1945.

4. Aschermann M et. al. *Kardiologie. Praha: Galén* 2004.

5. Margaret F, Chang Y, Hylek E et al. Advanced Age, Anticoagulation Intensity, and Risk for Intracranial Hemorrhage among Patients Taking Warfarin for Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 745–752.

6. Gullov A, Koefoed B, Petersen P et al. Bleeding During Warfarin and Aspirin Therapy in Patients With Atrial Fibrillation (The AFASAK 2 Study). *Arch Intern Med* 1999; 159: 1322–1328.

7. Palareti G, Hirsch J, Legnani C et al. Oral Anticoagulation Treatment in the Elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 470–478.

8. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X et al. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784–789.

MUDr. Tomáš Hnátek

www.uvn.cz

e-mail: TomasHnatek@mediclub.cz

Doručeno do redakce: 29. 6. 2007

Přijato po recenzi: 17. 9. 2007

www.geriatrickarevue.cz